

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R.—E. Bader

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FIBRINOLYTISCHE
AKTIVITÄT VON STREPTOKOKKEN
UNTERSCHIEDLICHER SEROLOGISCHER GRUPPEN**

INAUGURAL — DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard—Karls—Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
THOMAS NORBERT MUSCHAL
aus Urach

1978

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R.-E. Bader

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FIBRINOLYTISCHE
AKTIVITÄT VON STREPTOKOKKEN
UNTERSCHIEDLICHER SEROLOGISCHER GRUPPEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
THOMAS NORBERT MUSCHAL
aus Urach

1978



Dekan: Prof. Dr. med. H.-J. Mallach

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Ullmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R.-E. Bader

Inhaltsverzeichnis

Seite :

A. <u>Allgemeiner Teil</u>	1
1. Einleitung	1
2. Endogene und exogene Auslösung der Fibrinolyse	3
3. Das Stoffwechselprodukt Streptokinase :	6
a) biochemische Analyse	6
b) Funktionsmechanismus der durch Streptokinase induzierten Fibrinolyse	7
4. Der Thrombus als pathologisch-anatomisches Substrat	11
B. <u>Fragestellung</u>	15
C. <u>Material und Methode</u>	16
Die Thrombelastographie nach H. Hartert	
1. Vorteile gegenüber anderen Methoden	16
2. Gerätebeschreibung	17
3. Das Thrombelastogramm und seine Auswertung	20
4. Verwendete Streptokokkenstämme	22
5. Beschicken des Thrombelastographen	25
D. <u>Ergebnisse</u>	27
E. <u>Diskussion</u>	63
F. <u>Zusammenfassung</u>	65
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	66

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Der Begriff "Fibrinolyse" wurde im Jahre 1893 von dem französischen Physiologen DASTRE (34) für ein Phänomen geprägt, auf das schon Hippokrates im 4. Jahrhundert v. Chr. in einer seiner Schriften hingewiesen hatte (40). Er stellte fest, daß das Blut von Opfertieren, wenn diese vorher gepeitscht worden waren, flüssig blieb. In der modernen Nomenklatur ist dies die Feststellung, daß eine Streßsituation das proteolytische System aktiviert, und daß dadurch die Fibrinogengerinnung verhindert wird. Eine lange Zeit war es ruhig um dieses Phänomen, und MALPIGHI befaßte sich erneut hiermit gegen Ende des 17. Jahrhunderts.

1933 eröffnet sich durch den Nachweis der fibrinolytischen Wirkung von Streptokokkenstämmen durch TILLET (60) eine Möglichkeit zur zunächst lokalen Anwendung dieses Prinzips. Eine intravenöse Injektion der hochgereinigten Streptokokkenextrakte wurde erstmals 1959 durch JOHNSON und MC CARTY ausgeführt (20).

Geschichte der spontanen und induzierten Fibrinolyse (40)

Tabelle 1 :

Hippokrates	4. Jhr.v.Chr.	Flüssigbleiben von Blut
Malpighi	1628 - 94	Flüssigbleiben von Blut
Denis	1838	Gerinnsel inst.
Dastre	1893	"Fibrinolyse"
Opie	1911	Proteasen im Serum
Tillet	1933	fibrinolyt. Agens in Streptokokken
Milstone	1941	Agens wirkt indir.
Christensen	1945	Plasminogen
Innerfield	1952	Trypsin i. v.
Tillet u.a.	1955	Streptokinase i. v.
Cliffton u.a.	1957	Plasmin i. v.

Die bisherigen Untersuchungen von Streptokokkenstämmen ergaben, daß Angehörige der serologischen Gruppen A, C und G fibrinolytische Aktivität besitzen (18, 60). Für die serologische Gruppe B wurde dies neuerlich durch die Untersuchungen von W. SCHULTE und U. ULLMANN bestätigt (54).

2. Endogene und exogene Auslösung der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse steht im gesunden Organismus in einem dynamischen Gleichgewicht (1, 34) mit der Blutgerinnung und kann in Analogie zu dieser durch einen Blut- und einen Gewebeaktivator ausgelöst und ebenso durch Inhibitoren gehemmt werden.

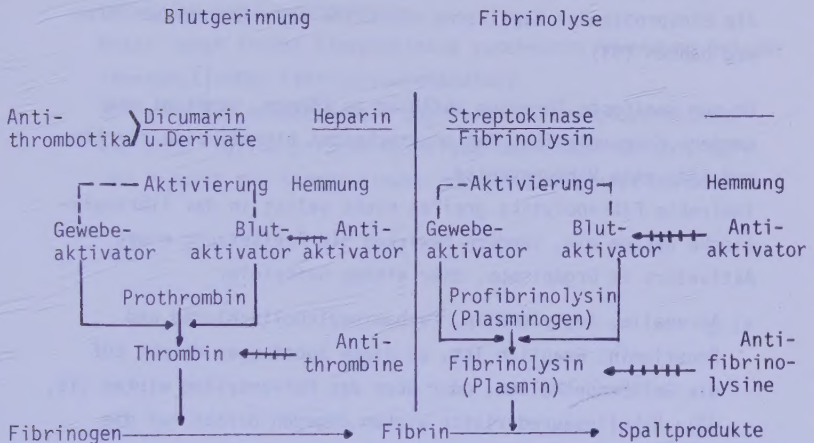


Abb. 1 Aktivierung und Hemmung bei Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie ihre medikamentöse Beeinflussung (34).

Körpereigene Aktivatoren sind in nahezu allen Geweben existent; besonders hohe Konzentrationen finden sich im Uterus, in der Prostata, in der Lunge, in den Gefäßendothelien (61).

Als Beispiele für endogen ausgelöste Fibrinolyse gelten postoperative Blutungen, präoperative Blutungen auf Grund psychischer Anspannung, spontane Lyse von Thromben in der Arteria pulmonalis (51). Eine Steigerung der Fibrinolyse im zirkulierenden Blut finden wir bei Lebererkrankungen, wobei Antiplasmin nicht in normalem Umfang gebildet wird. Auch darf nicht ver-

gessen werden, daß die Fibrinolyse überall dort einsetzt, wo das Fibrin seine Aufgabe erfüllt hat (so zum Beispiel bei entzündlichen Vorgängen, bei der Wundheilung und bei der Vernarbung von Nekrosen). Bei bereits bestehenden Thrombosen reicht die Spontanfibrinolyse jedoch nicht aus, um den Thrombus wieder aufzulösen. Sie beschränkt sich vielmehr auf die Begünstigung der Organisation und Rekanalisation des Thrombus; so können sich die einsprossenden Kapillaren mit Hilfe der Fibrinolyse ihren Weg bahnen (34).

Um nun manifeste Thromben auflösen zu können, benötigt man exogene Fibrinolytika. Man unterscheidet hierbei eine direkte und indirekte Wirkungsweise.

Indirekte Fibrinolytika greifen nicht selbst in das fibrinolytische System ein, sondern bewirken die Freisetzung eines Aktivators im Organismus. Hier einige Beispiele:

- a) Adrenalin, Acetylcholin, Carbaminoylcholinchlorid und Prostigmin. Fraglich ist, ob diese Substanzen direkt auf die Gefäßendothelien, oder über das Nervensystem wirken (15, 33). Nikotinsäurederivate wirken dagegen direkt auf die Gefäßendothelien (12).
- b) Steroide, Anabolika und Kortikosteroide bewirken eine langanhaltende Aktivatoraktivierung. Der Mechanismus ist bis heute noch unbekannt (15).
- c) Pyrogene Substanzen: Sie bewirken durch die Zerstörung von Leukozyten die Freisetzung der in ihnen enthaltenen Aktivatorsubstanz (10, 13).
- d) Heparin und Heparinoide: SANDRITTER konnte beim Kaninchen mit S 54 ähnliche Effekte wie mit Streptokinase erzielen (50).

Die von den indirekten Fibrinolytika erzielten Aktivitäten sind verhältnismäßig gering und von kurzer Halbwertszeit. Die Therapie mit diesen Fibrinolytika ist teils mit so erheblichen Nebenwirkungen belastet, daß sie keine hohe praktische Bedeutung erlangt haben (12).

Anders verhält es sich mit den direkten Fibrinolytika Plasmin, Urokinase und Streptokinase.

Unter ihnen findet Streptokinase zunehmende Anwendung bei der therapeutischen Fibrinolysebehandlung.

Da im Rahmen dieser Arbeit zahlreiche Streptokokkenstämme auf ihre fibrinolytische Aktivität untersucht werden, soll ihr Produkt die Streptokinase genauer beleuchtet werden.

3. Das Stoffwechselprodukt Streptokinase

a) biochemische Analyse

Der wichtigste von Bakterien gebildete Fibrinolyseaktivator ist die Streptokinase, die heute mit hohem Reinheitsgrad hergestellt werden kann. Sie steht als Aktivator deshalb im Mittelpunkt, weil mit ihr bisher die größten klinischen Erfahrungen bei der Thrombolyse-therapie gewonnen wurden.

Streptokinase wandert in der Immunelektrophorese wie ein α_2 - Globulin. Ihr Molekulargewicht beträgt 47 000. Das Molekül selbst besteht aus keinen Untereinheiten. Die Bausteinanalyse ist in folgender Tabelle zusammengefaßt.

	% Aminosäurerest	$\mu\text{Mol/mg}$
Lysin	8,28	0,647
Histidin	2,52	0,184
Ammoniak	1,57	0,979
Arginin	6,19	0,395
Asparaginsäure	14,90	1,295
Threonin	6,33	0,626
Serin	4,80	0,552
Glutaminsäure	11,80	0,913
Prolin	4,20	0,433
Glyzin	2,54	0,444
Alanin	3,36	0,474
Zystin	0,00	0,000
Valin	4,73	0,478
Methionin	1,03	0,079
Isoleuzin	5,11	0,452
Leuzin	8,70	0,770
Tyrosin	7,34	0,450
Phenylalanin	4,48	0,305
Tryptophan	0,34	0,029
Summe	98,22	1

Tab. 2 Aminosäurenzusammensetzung der Streptokinase (56)

Mit tierischem Plasminogen reagiert Streptokinase überhaupt nicht oder nur schwach. Streptokinase beschränkt sich weitgehend auf die Aktivierung des humanfibrinolytischen Systems. Der Grund scheint in der nicht enzymatischen Wirkungsweise zu liegen.

b) Funktionsmechanismus der durch Streptokinase induzierten Fibrinolyse

Da bei der Aktivierung mit Streptokinase sowohl Aktivator als auch Plasmin entsteht, besteht begründete Annahme, daß die beiden biologischen Aktivitäten Funktionen eines Proteinmoleküls sind.

In Anbetracht dieser Doppelfunktion führte man vor einigen Jahren den Terminus Proaktivator-Plasminogen (PP) ein.

Die Bildung von Aktivator und Plasmin ist entscheidend von der Streptokinasekonzentration abhängig. Quantitative und stöchiometrische Auswertungen haben ergeben, daß Plasmin maximal bei einem Molverhältnis von Proaktivator-Plasminogen : Streptokinase wie 1 : 0,1 gebildet wird. Bei diesen Bedingungen liegen also 10 % der PP-Moleküle als Aktivator vor (56).

Im folgenden Schema kommen alle physikalisch-chemischen und biologischen Ergebnisse der PP-Aktivierung zum Ausdruck.

Biochemie der Fibrinolyse

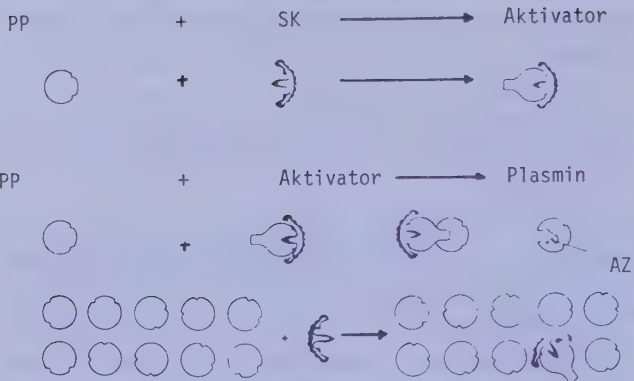


Abb. 2 Schematische Darstellung der Aktivierung von Proaktivator - Plasminogen durch Streptokinase: optimale Bildung von Plasmin bei einem Molverhältnis von PP : SK wie 10 : 1, AZ = aktives Zentrum des Plasmin (56).

Eine maximale Aktivatorbildung ist erst bei einem äquimolaren Verhältnis PP zu SK möglich.

Bei hoher Dosierung bietet die Anwendung von SK überzeugende Vorteile gegenüber anderen exogenen Aktivatoren.

Mit radioaktivem Jod (^{131}J) konnten GRAUL, HUNDESHAGEN und MENKING (20) nachweisen, daß SK in den Thrombus einzudringen vermag. Wir finden eine vom Rande des Thrombus zu dessen Zentrum hin abnehmende Konzentration der Streptokinase.

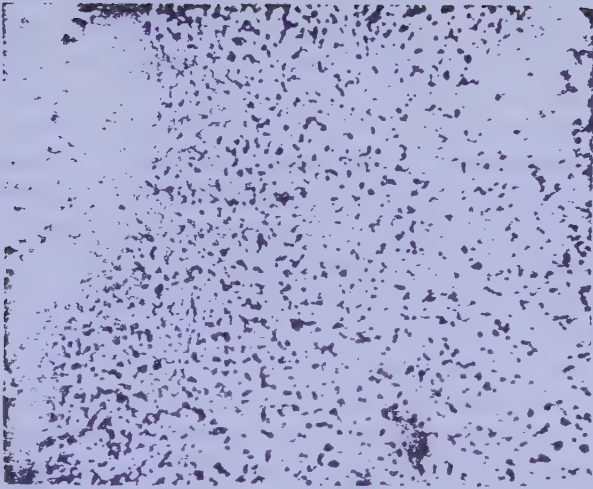


Abb. 3 Autoradiogramm eines Gerinnsels nach Incubation mit ^{131}I - markierter Streptokinase (20).

Im Thrombus selbst wandelt SK das an den Fibrinfasern adsorbierte PP in Plasmin um, das infolge der großen Affinität zwischen Plasmin und Fibrin und des relativ geringen Antiplasmingehalts des Thrombus, diesen ungehindert aufzulösen beginnt. Bei hoher Dosierung, die die Aktivatorbildung bevorzugt, kommt es im strömenden Blut nicht zur Auflösung des fibrinolytischen Systems. Die Zerstörung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren, die Ursache einer hämorrhagischen Diathese sein kann, wird somit verhindert. Der geringe intravasale Gehalt an Plasmin reicht aber aus, um eine Rethrombosierung zu vermeiden (9).

Ein Nachteil der Streptokinaseanwendung besteht in dem individuell hohen Antistreptokinasetiter, der vor Therapiebeginn bestimmt werden sollte, und durch eine entsprechende Initialdosis kompensiert werden muß (61).

Als Indikation für eine fibrinolytische Therapie gelten heute die tiefen und ausgedehnten Venenthrombosen der Extremitäten (38), des Beckens (42), und des Schultergürtels (55), akute und rezidivierende Lungenembolien (5, 35), akute periphere arterielle Embolien und Thrombosen (44), die Verbrauchskoagulopathien in der Schwangerschaft (22, 26), sowie neuerdings auch der frische Herzinfarkt.

Besondere Beachtung findet die Streptokinase in der Zahnheilkunde. Dort allerdings nicht als Therapeutikum, sondern als Stoffwechselprodukt der in der Mundhöhle vorkommenden Streptokokken, die einen ausgeprägt störenden Einfluß auf die intraorale Wundheilung nehmen.

Der erforderliche Proaktivator, so wies W. SCHULTE nach, wird mit dem Speichel der Speicheldrüsen sezerniert (53).

Aus ihm und von der von in der Mundhöhle vorkommenden Streptokokkenarten gebildeten Streptokinase wird dann der Aktivator gebildet, der die Wundheilungsstörung hervorruft.

Aktivator wird auch im Blutgerinnsel selbst durch einwandernde Bakterien gebildet.

4. Der Thrombus als pathologisch - anatomisches Substrat

Das Ziel der Fibrinolyse ist bekanntlich die Auflösung von Thromben. Diese sind jedoch in Abhängigkeit von ihrer Entstehungsursache, sowohl was die Bausteine als auch deren Zuordnung zueinander betrifft, unterschiedlich strukturiert. Die Kenntnis dieser Tatsache ermöglicht eine Aussage darüber, ob und wo die Fibrinolyse angreifen kann.

Im wesentlichen sind in den ersten 4 Tagen strukturell (4) verschiedene Thromben zu erwarten (48):

- Abscheidungsthrombus
- Gerinnungsthrombus
- gemischter Thrombus
- hyaliner Thrombus

Reine Abscheidungs- und Gerinnungsthromben kommen selten vor. Die häufigsten Formen sind der gemischte und der hyaline Thrombus, die nun näher beschrieben werden.

Gemischter Thrombus

Beim gemischten Thrombus können Abscheidungs- und Gerinnungsanteil sowohl in gleichmäßig durchmischter Form, als auch plan gegeneinanderstoßend vorliegen. Die beiden Anteile sind jeweils von einer Fibrinlamelle umgeben, die beim Gerinnungsanteil relativ dick ($66,3\mu$) und kompakt, beim Abscheidungsanteil dünner ($39,6\mu$) ist. Der Gerinnungsanteil besteht aus einem Fibrinmaschennetz mit zahlreich eingelagerten Erythrozyten und gelegentlichen Thrombozytenaggregationen; der Abscheidungsanteil setzt sich aus Blutplättchenbalken zusammen, die von feinen Fibrinschichten ($6,6\mu$) überzogen und durch feinste Fibrinfäden ($1,3\mu$) untereinander verbunden sind.

Der wesentlich geringere Fibrinanteil im Abscheidungsthrombus erklärt die Ursache für das schlechtere Substrat (46, 49). Die Blutplättchenbalken sind für das fibrinolytische System nicht angreifbar. Bestätigt wurde dies durch die Schnittpräparatuntersuchungen von HEY und Mitarbeiter (27). Dicke Fibrinlamellen werden langsamer, dünne schneller aufgelöst (5). Die absolute Stärke der äußeren Lamelle spielt jedoch für das Eindringen von Streptokinase in den Thrombus keine bedeutende Rolle. Sie erlangt nur insofern Bedeutung, als die anderen Faktoren des fibrinolytischen Systems nur schwer in den Thrombus eindringen können, d.h. die Auflösung des Thrombus kann nur auf das im Thrombus bereits vorhandene Plasminogen zurückgreifen. Entscheidende Feststellung bleibt, daß sich der frische Gerinnungsanteil wesentlich leichter auflöst, als der Abscheidungsanteil, bei dem lediglich ein Skelettieren der Blutplättchenbalken stattfindet.

Hyaliner Thrombus (46, 49)

Diese Form kommt hauptsächlich in der terminalen Strombahn vor. Sie wurde erstmals von MANASSE 1892 nachgewiesen (37). Als morphologisches Äquivalent des Schocks verschiedener Genese hat man diesen Thrombus erst in den letzten Jahren erkannt (47). Er ist das fibrinolytische Substrat der Schocktherapie (35, 47). Die hyalinen Thromben bestehen aus Fibrin, wie durch immunhistochemische (8, 19, 39, 62), durch elektronenmikroskopische (6, 41) und färbereische (19) Untersuchungen nachgewiesen wurde. Der Vorgang der Auflösung des Fibrinthrombus ist experimentell noch wenig untersucht. Die Erfolge bei der fibrinolytischen Schocktherapie sprechen jedoch für eine relativ gute Lösbarkeit dieser Thrombusform.

Strukturwandel von Thromben durch Organisation

In der zuvor beschriebenen Form bestehen Thromben ca. 3 - 4 Tage. Während dieser Zeit und danach wachsen sie. Diese Umformung beginnt in vivo bereits nach einem Tag und wird in ihrer Gesamtheit als Organisation bezeichnet.

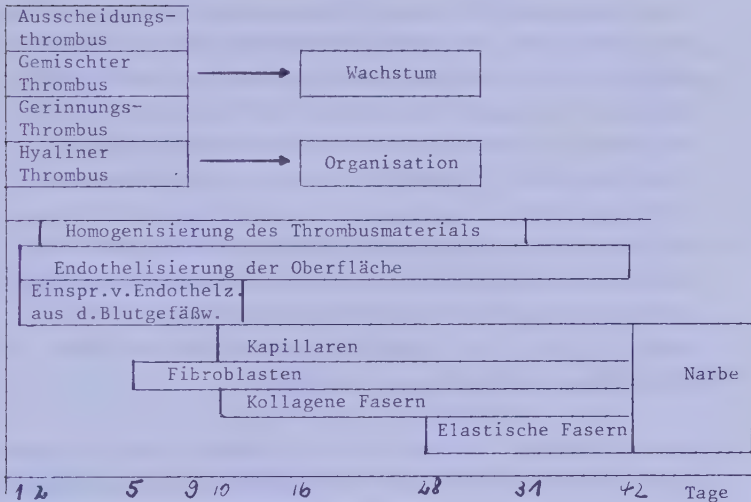


Abb. 4 Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs von Organisationsvorgängen an Thromben (4).

Dieser Vorgang führt zu unterschiedlichen Veränderungen des fibrinolytischen Substrats.

Die Strukturelemente der Thromben sind in der Phase der Homogenisierung zu einer homogenen Masse zusammengesintert, nachdem sich die zellulären Bestandteile aufgelöst haben (30, 43). Die Homogenisierung beginnt bereits nach 2 Tagen.

Bestandteile sind vorwiegend Albumine, Globuline und Fibrin. Der Fibrinanteil löst sich fermentativ nicht im gleichen Umfang auf wie frisches Fibrin. So ist es nicht mehr durch alleinigen Zusatz von Streptokinase zur Auflösung zu bringen. Man muß annehmen, daß in diesen homogenisierten Anteilen die Aktivatoren des fibrinolytischen Systems oder Plasminogen selbst verloren gegangen sind (27).

Eine andere, die Fibrinolyse beeinflussende Reaktion, faßt man unter dem Begriff "Zelluläre Reaktion der Umgebung" zusammen. An ihrem Anfang steht die Endothelialisierung der Thrombusoberfläche. Sie beginnt bereits nach 48 Stunden (58). Während den ersten 7 Tagen sprossen aus der umgebenden Gefäßwand Kapillaren in den Thrombus ein und fixieren ihn an seine Umgebung (2, 65).

Aus diesen einsprossenden Kapillarendothelzellen gehen die Fibroblasten hervor. Durch das erste Auftreten von Fibroblasten ändert sich das Substrat der Fibrinolyse erneut (30).

Ab dem 10. Tag liegen bereits kollagene Fasern vor. Diese sind durch Plasmin nicht mehr verdaubar (5).

Die fortlaufende Organisation der Thromben erschwert in zunehmendem Maße deren Auflösung durch therapeutische Maßnahmen. Daher ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns von entscheidender Bedeutung.

B. Fragestellung

In jüngster Zeit wurde das Stoffwechselprodukt bestimmter Streptokokkenstämme, die Streptokinase, als direktes exogenes Fibrinolytikum zur therapeutischen Behandlung eingesetzt. In der Mundhöhle ist diese fibrinolytische Aktivität der Streptokokken nicht erwünscht, da sie nach kieferchirurgischen Eingriffen zur Auflösung des Blutgerinnsels führt, das sich im Knochendefekt gebildet hat. Die Erhaltung dieses Gerinnsels ist hier wünschenswert, um die Wundheilung über die Organisation des Blutgerinnsels anzuregen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche Streptokokkenstämme fibrinolytisch besonders aktiv sind und welchen serologischen Gruppen sie zugeordnet werden können. Für Angehörige der serologischen Gruppen A, B, C und G wurde fibrinolytische Aktivität bereits nachgewiesen (18,54,60). Darüberhinaus finden sich in der Literatur nur spärliche und sich widersprechende Angaben. Zum Nachweis der fibrinolytischen Aktivität wurde die sehr empfindliche Thrombelastographie verwendet.

C. Material und Methode

Die Thrombelastographie nach H. HARTERT.

1. Vorteile gegenüber anderen Methoden:

Das Verfahren der Thrombelastographie wurde erstmals 1948 von H. HARTERT zur fortlaufenden Untersuchung von entstehenden Blutgerinnseln angewandt. Der unverkennbare Vorteil dieser Methode liegt in einer kontinuierlichen optischen Registrierung der Thrombuselastizität (23). Dadurch wird eine unmittelbare Aussage über die biologische Wirksamkeit des Gerinnsels möglich. Zum Vergleich seien noch andere Methoden angeführt:

a) optische Methode

Prüfung der Lichtdurchlässigkeit des Plasmas, die bei der Bildung von Fibrin verändert wird (16).

b) Zunahme des Streulichts durch Ausnutzung des Tyndall-Effekts bei der Bildung von Fibrin (64, 14).

c) Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Plasmas bei der Gerinnung (3).

d) Fibrinplattenmethode nach T. ASTRUP und S. MÖLLERTZ modifiziert nach F. K. BELLER (31).

e) Röntgenspektographie zur Aufklärung der Morphologie des Gerinnsels (32).

f) Elektronenmikroskopie durch HAWN, O., C. van ZANDT u. K. P. PORTER (25).

g) Prüfung auf Zugfestigkeit einer Fibrinscheibe, die aus gepreßtem Gerinnsel gewonnen wurde (17).

2. Gerätebeschreibung:

Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen wurde ein Thrombelastograph nach H. HARTERT verwendet. MOD 2601 D. Dieses Gerät ermöglicht eine gleichzeitige photokymographische Aufzeichnung des Gerinnselverhaltens in 3 voneinander unabhängigen Küvetten.

In eine zylindrische Küvette von 8 mm Durchmesser, 12 mm Höhe ragt ein Stift von 6 mm Durchmesser zentrisch hinein. Der Stift hat zum Küvettenrand und zum Boden jeweils einen Abstand von 2 mm. Küvette und Stift sind aus hochglanzpoliertem V₂A-Stahl, der ein Benetzen durch Blut unmöglich macht, und somit den Einfluß der umgebenden Oberfläche auf den Gerinnungsvorgang ausschließt (24).

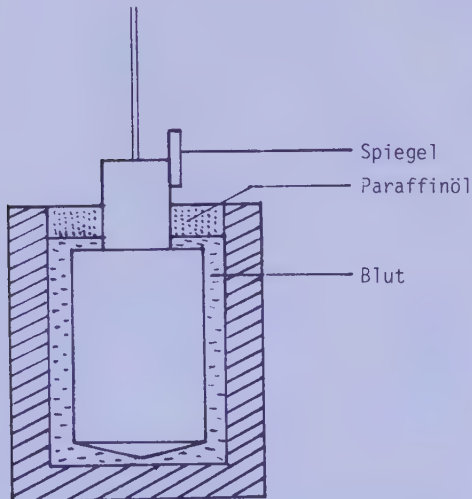


Abb. 5 Die Küvette und der torsionselastisch frei darin aufgehängte Stift (23).

Die Befestigung des Stiftes erfolgt mittels eines 0,2 mm starken Torsionsdrahtes an einem Fixpunkt. Die Küvette ist durch eine mechanische Vorrichtung (23) um ihre Längsachse drehbar. (Maximaler Drehwinkel $40^{\circ} 45' = 1/12 \text{ Radius}$.)

Durch eine elektrische Heizvorrichtung wurde eine Temperatur von 37° C konstant gehalten. Dies ist besonders wichtig, weil Temperaturschwankungen einen entscheidenden Einfluß auf Gerinnung und Fibrinolyse haben (21). Ein Spiegel, der am Torsionsdraht befestigt ist, wird von einer Spaltlampe angestrahlt und der reflektierte Strahl auf einen Film projiziert, dessen Vorschubgeschwindigkeit 2 mm/min beträgt.

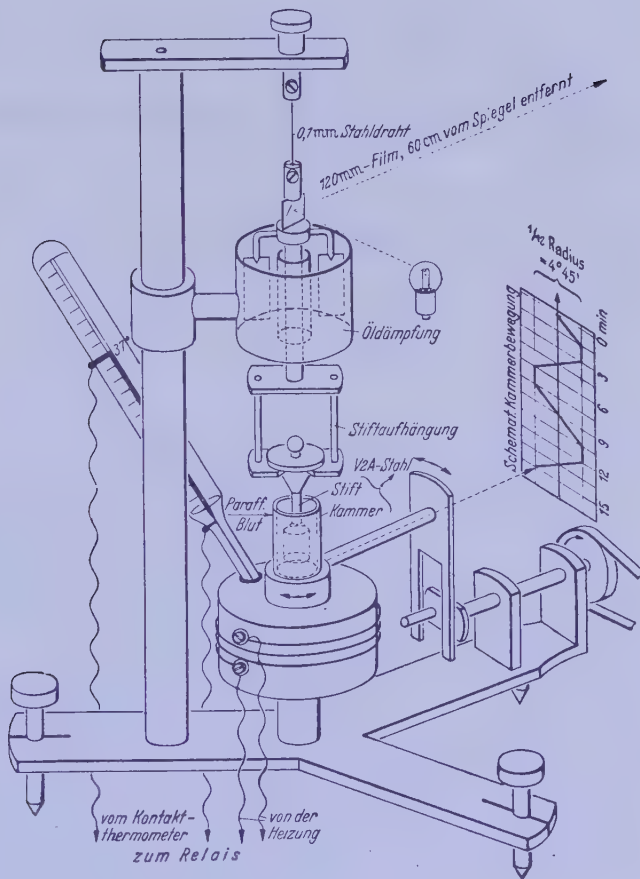


Abb. 6 Halbschematisch vereinfachte Darstellung eines Thrombelastographen

3. Das Thrombelastogramm und seine Auswertung:

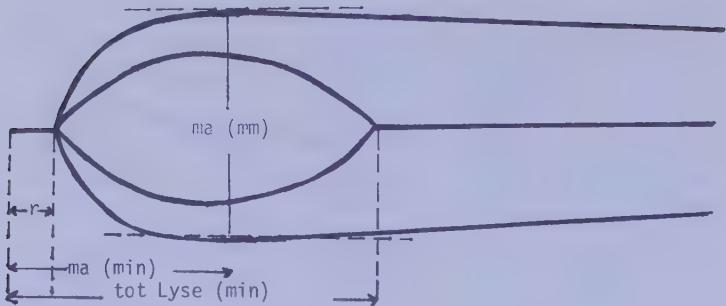


Abb. 7

Meßgrößen :

- r = Reaktionszeit : = Zeit die verstreicht vom Zeitpunkt der Recalzifizierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Kurvenschenkel des TEG gerade 1 mm gespreizt sind (gemessen von der Oberkante der oberen Linie bis zur Oberkante der unteren Linie).
- ma (Min) : = Zeitpunkt an dem der Abstand der beiden Kurvenschenkel seinen größten Wert erreicht hat.
- ma (mm) : = Größter Abstand der beiden Kurvenschenkel.
- $totLyse$ (min) : = Zeitpunkt zu dem sich die Kurvenschenkel bis auf 1 mm genähert haben (gemessen von der Oberkante der oberen Linie bis Oberkante der unteren Linie).
- a_{10h} (mm) : = Abstand der Kurvenschenkel nach 10 Stunden Laufzeit (gemessen wie oben).

Umzeichnung 2-er Thrombelastogramme

- a) ohne fibrinolytische Aktivität
- b) mit fibrinolytischer Aktivität

Diese Form der graphischen Darstellung der entscheidenden Größen eines TEG wurde der Übersichtlichkeit halber im nächsten Kapitel verwendet.

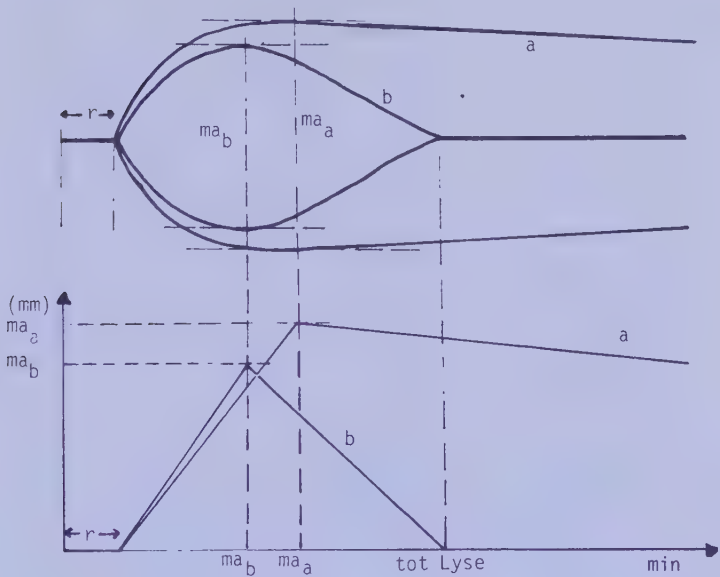


Abb. 8

4. Verwendete Streptokokkenstämme

Untersucht wurden folgende Streptokokkenstämme ⁺⁾

Tabelle 3 :

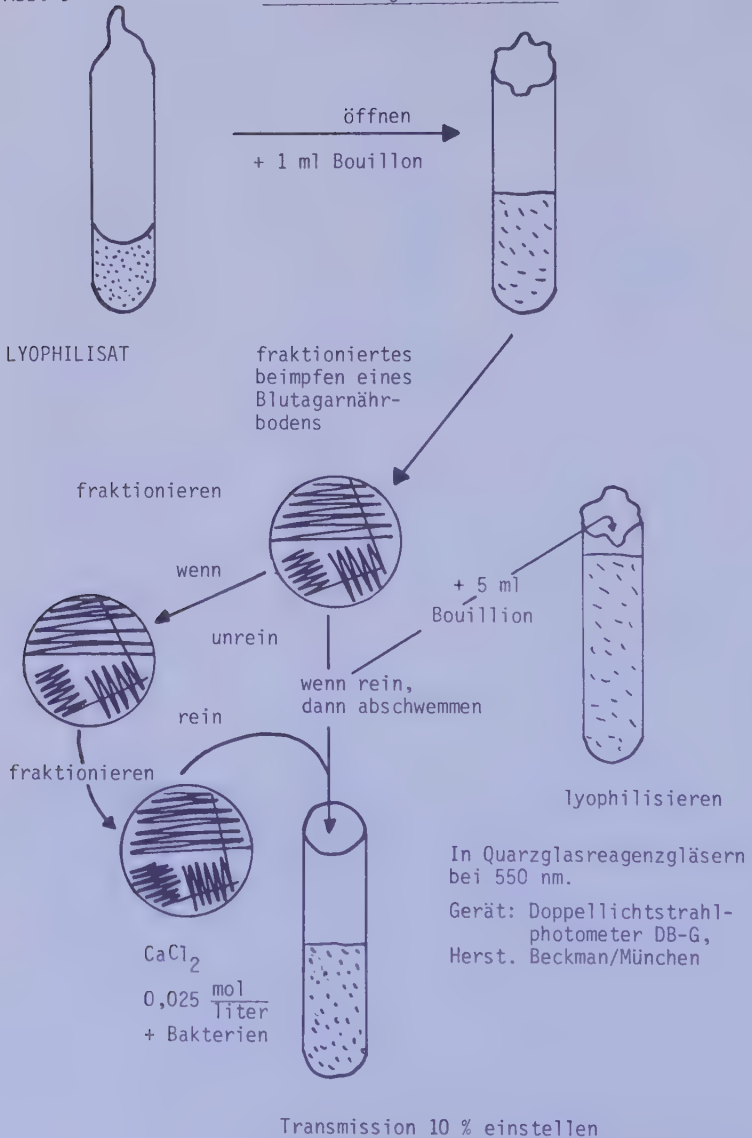
Stamm-Nr.	Art	Ser. Gruppe
49 320	pyogenes human.	A
7 055	pyogenes human.	A
7 703	agalactiae	B
52 813	pyogenes human. C	C
53 305	pyogenes animalis	C
69	equi	C
53 427	dysgalactiae	C
26 359	faec. v. faecalis	D
20 662	faec. v. liquefaciens	D
20 672	faec. v. zymogenes	D
27 381	faecium	D
47 095	durans	D
25 705	bovis	D
10 097	uberis	E
53 344	uberis	E
53 717	Gruppe G	G
50 415	Gruppe H	H
55 707	Gruppe K	K
53 966	Gruppe L	L
47 400	Gruppe L	L
20 667	lactis	N

Stamm-Nr.	Art	Ser. Gruppe
56 387	cremoris	N
50 605	Gruppe P	P
6 421	Gruppe P	P
6 446	Gruppe Q	Q
51 818	Gruppe Q	Q
10 217	sanguis I	-
52 856	sanguis II	-
47 268	viridans II	-
51 228	viridans IV	-
20 205	miller	-
43 985	mutans	-

+) Die Streptokokkenstämme wurden uns freundlicherweise vom Institut für Hygiene der Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel, überlassen.

Leiter: Prof. Dr. A. Tolle

Abb. 9

Vorbereitungen zum Versuch

Diese Bakteriensuspension wird zu den Versuchen im TEG und für die Zählung mit dem Gußplattenverfahren verwendet.

Um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, wurde die Zeit zwischen der Transmissionseinstellung und der Thrombelastographie kurz und annähernd konstant gehalten (25 - 40 min).

Dies ist deshalb wichtig, weil sich die Zahl der vermehrungsfähigen Bakterien nach der Feststellung von W. SCHULTE und U. ULLMANN (54) bereits während der 1. Stunde erheblich vermindert.

5. Beschicken des Thrombelastographen

Alle Versuche wurden gleichzeitig mit 2 Thrombelastographen (Hersteller: Hellige GmbH, Freiburg/Breisgau) durchgeführt.

Die V₂A-Stahl-Küvetten der Thrombelastographen enthalten jeweils:

1. Küvette : 0,11 ml CaCl_2 + 0,22 ml Konservenblut
2. + 3. Küvette : 0,11 ml Bakterien + 0,22 ml Konservenblut

Die verwendete CaCl_2 Suspensions-Lösung ist 0,025 molar/Liter (Hersteller: Behring-Werke AG, Marburg/Lahn)

Das verwendete Konservenblut war immer 0 RH + und wurde vor den Versuchen auf 37° C erwärmt. ⁺⁾

Nach dem Füllen der Küvetten, wurden diese mit Paraffinöl überschichtet, um während der langen Versuchszeit ein Austrocknen der Gerinnsel zu verhindern. Die Versuchstemperatur wurde vom Gerät autoregulatorisch auf 37° C eingestellt.

⁺⁾ Das Konservenblut wurde uns von der Abteilung für Transfusionswesen der Universität Tübingen
Leiter: Prof. Dr. W. Schneider
freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die graphische Darstellung wurde eingehend im vorhergehenden Kapitel erläutert. Die statistische Berechnung wurde unter Benutzung des Tischrechners 9820 A Calculator der Firma Hewlett/Packard mit dem Programm 001 durchgeführt.

Der Vertrauensbereich ($\pm s \cdot t / \sqrt{n}$) wurde für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% berechnet.

D. Ergebnisse

Kultur : A 49 320

Zählung: $1,6 \cdot 10^{11} / \text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 10

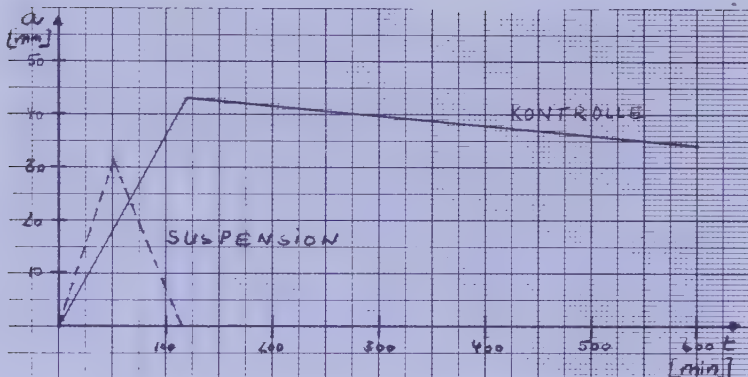


Tabelle 4

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / n$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / n$	Signifikanz
r (min)	7,5	$\pm 0,6$	7,7	$\pm 0,4$	-
ma (min)	120	$\pm 12,5$	51,4	$\pm 0,7$	+
ma (mm)	43	$\pm 0,9$	31,3	$\pm 0,5$	+
tot. Lyse (min)	-	-	114	± 10	+

Kultur : A 7055
 Zählung : $1,65 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 11

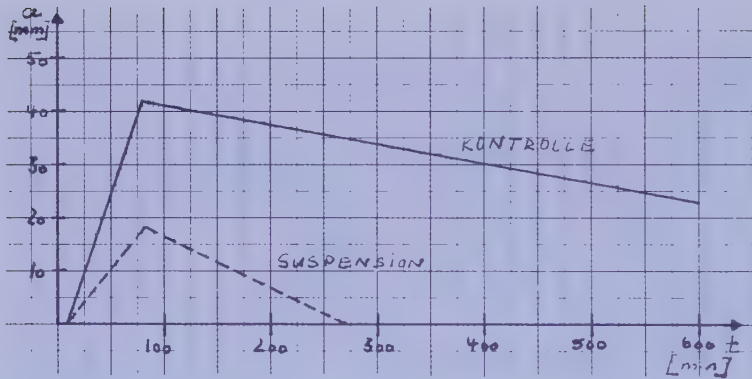


Tabelle 5 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	9	± 4	10,5	0,7	+
ma (min)	78	7,5	83,11	0,23	+
ma (min)	42	3	18,3	0,5	+
tot Lyse (min)	—	—	270	3,5	+

Kultur : B 7703
 Zählung : $1,5 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 12

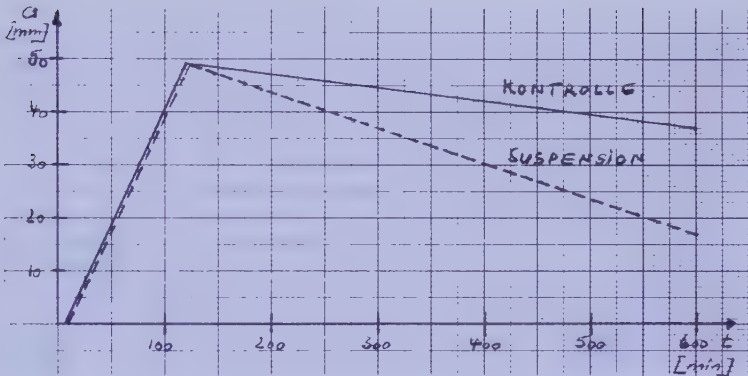


Tabelle 6 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	7,4	0,6	8,3	0,26	-
ma (min)	120	0	120,2	2,4	-
ma (min)	49	4,3	49	1,7	-
a _{10h} (mm)	37	1,6	16,9	0,4	+

Kultur : $\underline{C}$ 52813
 Zählung : $1,45 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 13

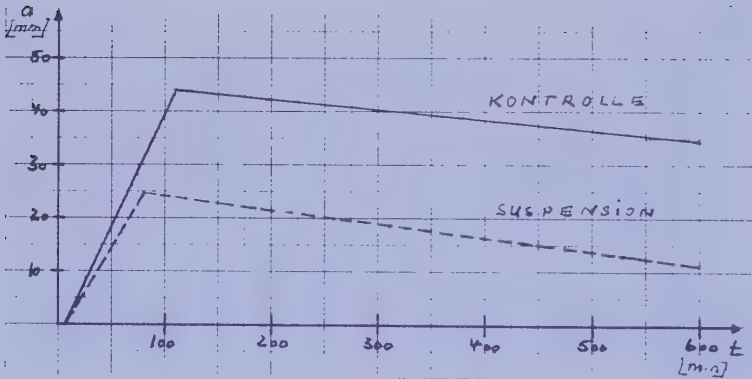


Tabelle 7 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	6,2	1,0	6,34	0,12	-
ma (min)	109	0,9	79	1,8	+
ma (mm)	44	0,7	24,8	0,5	+
a _{10h} (mm)	34,5	0,8	11,6	1,0	+

Kultur : C 53305
 Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 14

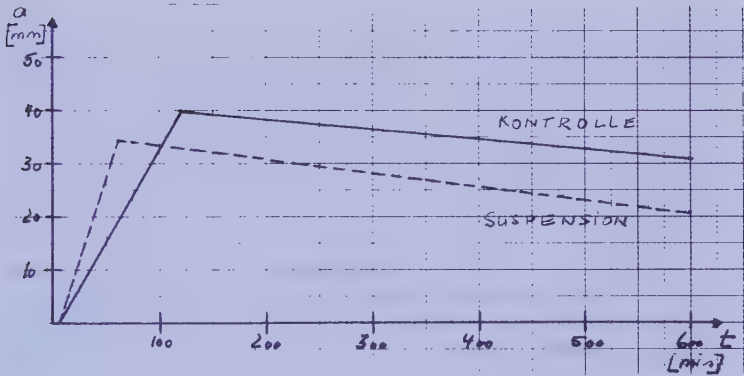


Tabelle 8 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	7,3	0,6	7,7	0,6	-
ma (min)	119	6	60,9	1,0	+
ma (mm)	40	3	34,4	0,8	+
a _{10h} (mm)	31	4/10	20,9	1,4	+

Kultur : C 69

Zählung : $1,6 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 15

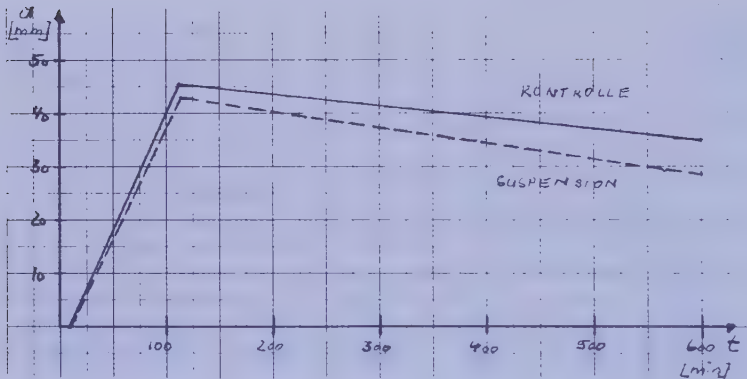


Tabelle 9

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8	0,4	8,1	0,7	-
ma (min)	113	11,5	111,2	1,1	-
ma (mm)	45	2,6	43,5	1,5	-
a _{10h} (mm)	35	1,3	28,5	1,6	+

Kultur : C 53427
 Zählung : $1,95 \cdot 10^{11} / \text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 16

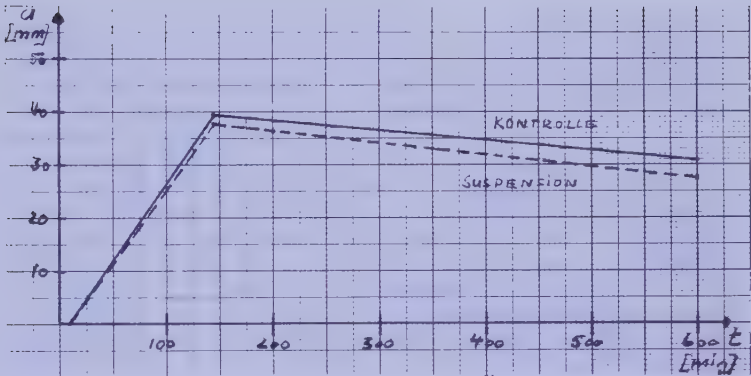


Tabelle 10 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	8,2	0,9	8,2	0,3	-
ma (min)	144	2,5	144,6	2,2	-
ma (mm)	39	0,6	38,3	0,5	-
a _{10h} (mm)	31	4,3	27,3	1,0	+

Kultur : D 26359

Zählung : $1,55 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 17

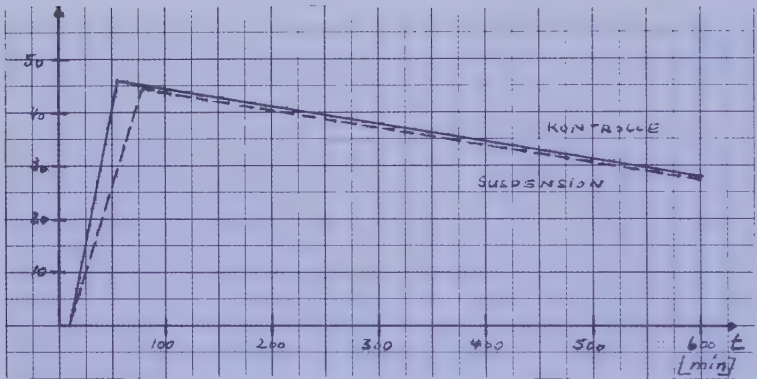


Tabelle 11 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	8,2	0,9	7,6	0,6	-
ma (min)	56	3	83,3	1,7	+
ma (mm)	46	3,1	45	2,3	-
a _{10h} (mm)	28	2,8	27,9	1,4	+

Kultur : D 20662
 Zählung : $2,0 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 18

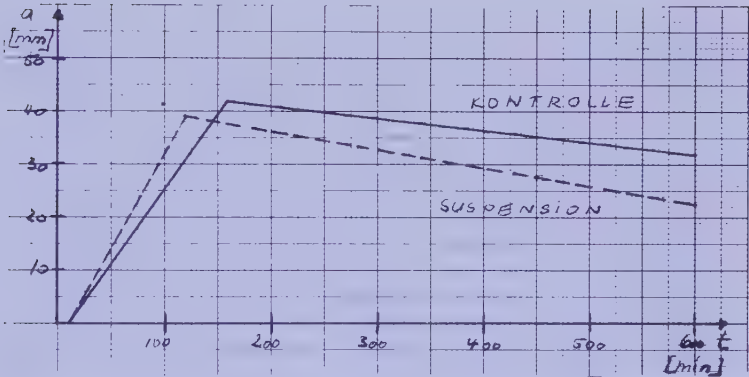


Tabelle 12 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	8	0,3	8,33	0,15	+
ma (min)	159	3,3	123,8	1,5	+
ma (mm)	42	1,6	39,5	1,1	+
a _{10h} (mm)	32	0,6	22,5	0,6	+

Kultur : D 20672
 Zählung : $2,0 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 19

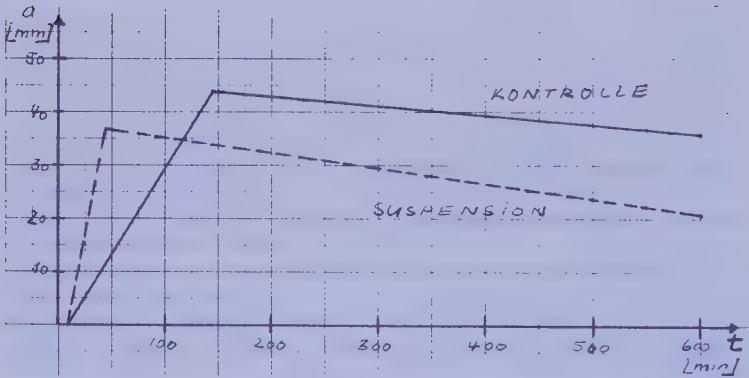


Tabelle 13 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	7,1	1,0	7,26	0,12	-
ma (min)	143	6,3	46,3	1,3	+
ma (mm)	44	4,3	37	1,1	+
a_{10h} (mm)	36	2,6	20,5	1,1	+

Kultur : D 27381Zählung : $1,85 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 20

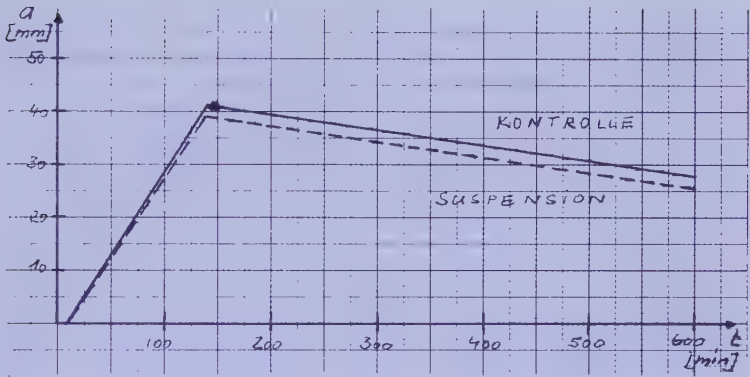


Tabelle 14 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	8,1	1,3	9,6	0,5	+
ma (min)	140	6	137,5	2,1	-
ma (mm)	41	0	38,8	1,5	+
a _{10h} (mm)	28	3,6	25,5	2,1	-

Kultur : D 25705
 Zählung : $1,9 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 21

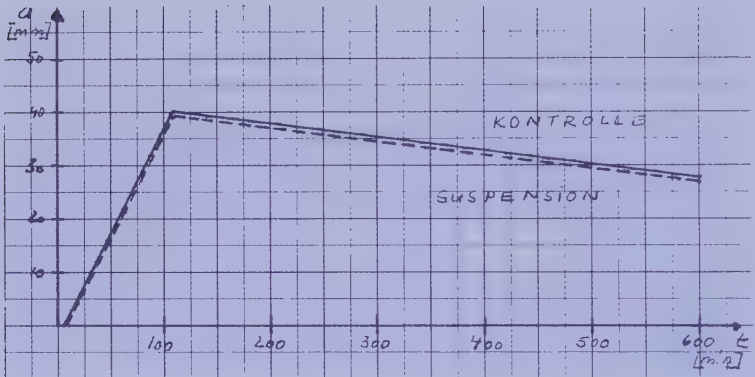


Tabelle 15 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	5,4	0,3	5,5	0,5	-
ma (min)	109	7,6	107,3	1,3	-
ma (mm)	40	3,6	39,4	0,8	-
a _{10h} (mm)	28	2,0	27,1	1,0	-

Kultur : D 47095
 Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 22

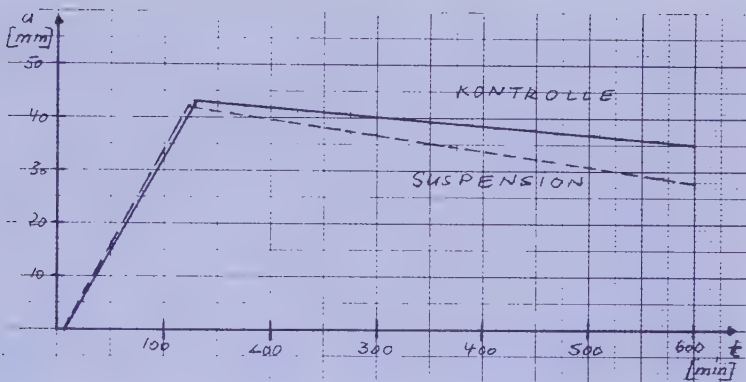


Tabelle 16 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	7,2	1,0	7,43	0,15	-
ma (min)	132	6	26,5	1,5	+
ma (mm)	43	3	42,5	0,6	-
a _{10h} (mm)	35	4,6	28,3	1,5	+

Kultur : E 10097Zählung : $1,6 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 23

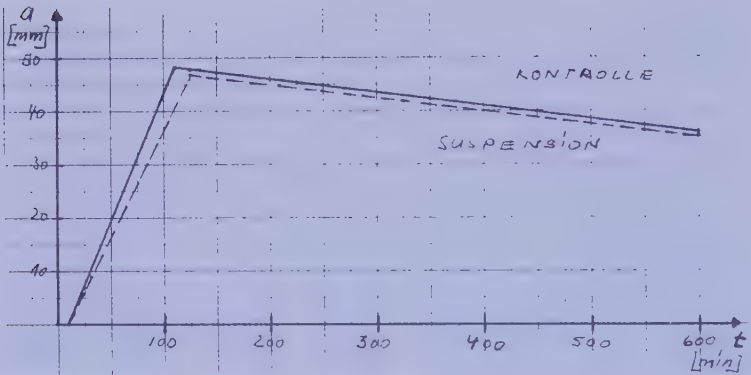


Tabelle 17 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	8,2	0,9	8,5	0,5	-
ma (min)	10,9	6	122,8	1,5	+
ma (mm)	48	3	47,5	0,6	-
a _{10h} (mm)	36	2,6	35,5	1,4	-

Kultur : E 53344
 Zählung : $1,4 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 24

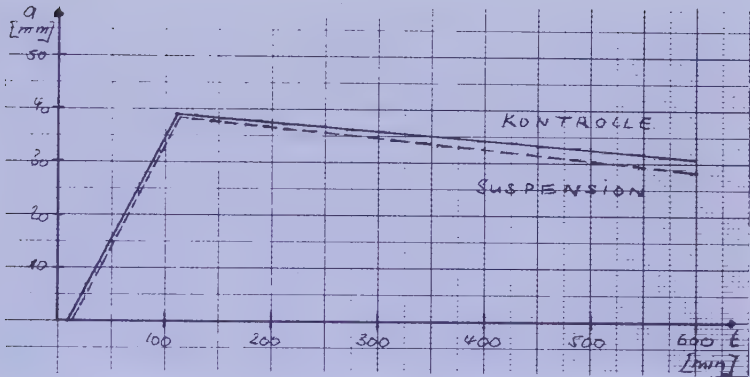


Tabelle 18 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8,4	0,6	7,38	0,15	+
ma (min)	111	4	109,7	0,8	-
ma (mm)	39	3	39	0,6	-
a _{10h} (mm)	31	1,6	28,5	0,6	+

Kultur : G 53717
 Zählung : $2,0 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 25

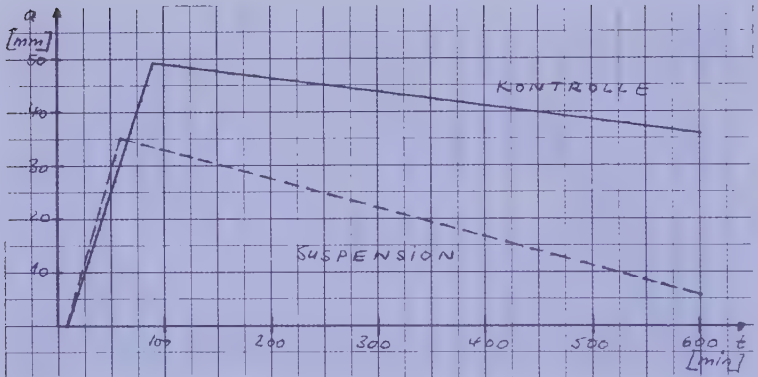


Tabelle 19 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	7,4	0,6	7,48	0,1	-
ma (min)	91	6	55,8	2,0	+
ma (mm)	49	3	34,9	1,4	+
a _{10h} (mm)	36	3,6	5,5	0,6	+

Kultur : H 50415
 Zählung : $2,2 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 26

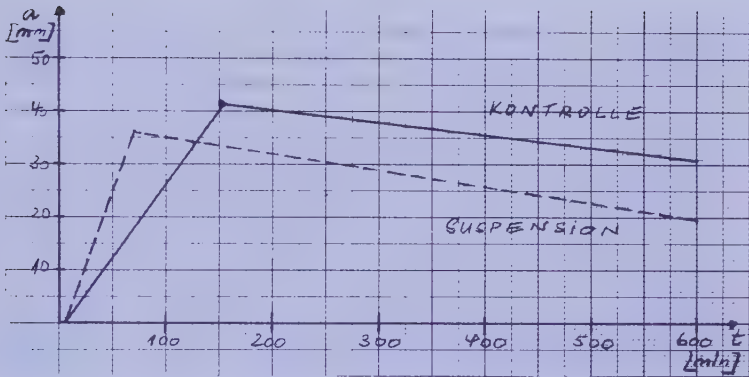


Tabelle 20

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	6,1	1,3	6,23	0,2	-
ma (min)	154	7,2	72	3	+
ma (mm)	41	3	36,3	1,0	+
a _{10h} (mm)	31	3,6	19,6	1,4	+

Kultur : K 55707Zählung : $1,4 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 27

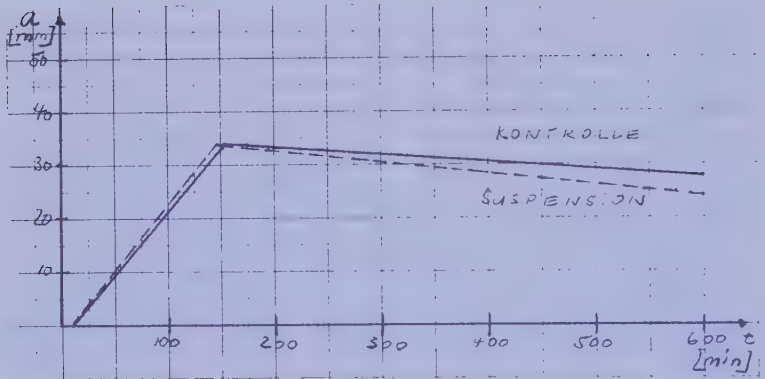


Tabelle 21 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	8	0,9	6,6	0,5	+
ma (min)	155	3,3	153	1,8	-
ma (mm)	34	1,3	33,6	0,8	-
a_{10h} (mm)	28	1,3	23,9	1,0	+

Kultur : L 53966
 Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 28

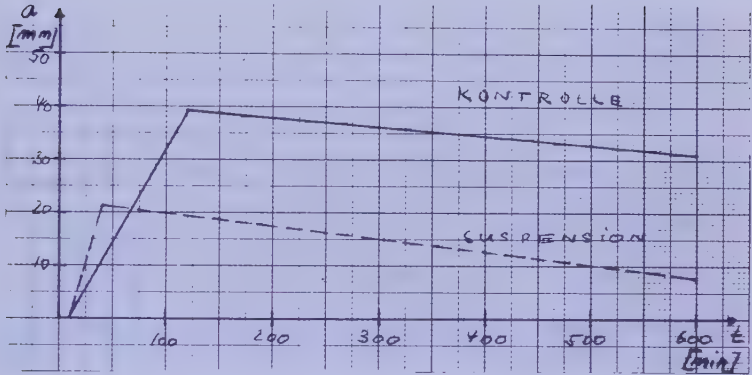


Tabelle 22 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	8,5	0,6	8,4	0,13	-
ma (min)	121	11	38,2	0,3	+
ma (mm)	39	0	21,0	1,3	+
a _{10h} (mm)	31	3	7,9	0,8	+

Kultur : L 47400
 Zählung : $1,6 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 29

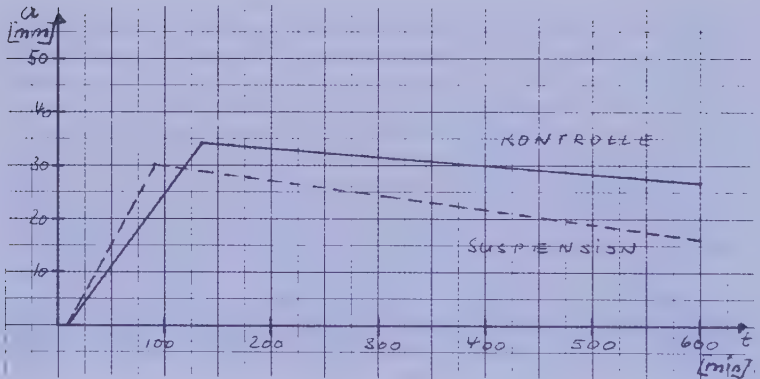


Tabelle 23

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8,3	0,3	8,38	0,08	-
ma (min)	136	12	93,8	2,0	+
ma (mm)	34	3	30	1,5	+
a _{10h} (mm)	27	3	16,3	1,0	+

Kultur : $\underline{N\ 56387}$
 Zählung : $1,9 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 30

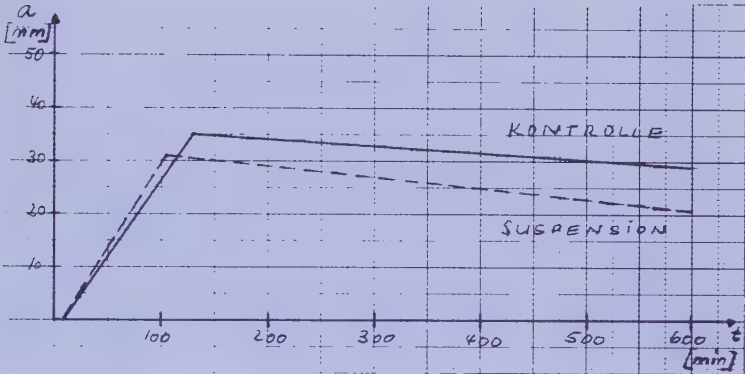


Tabelle 24

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	7,3	0,6	7,19	0,1	-
ma (min)	127	12,5	103,7	1,9	+
ma (mm)	35	3	31,0	0,6	+
a _{10h} (mm)	29	1,3	20,8	0,5	+

Kultur : N 20667
 Zählung : $1,5 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 31

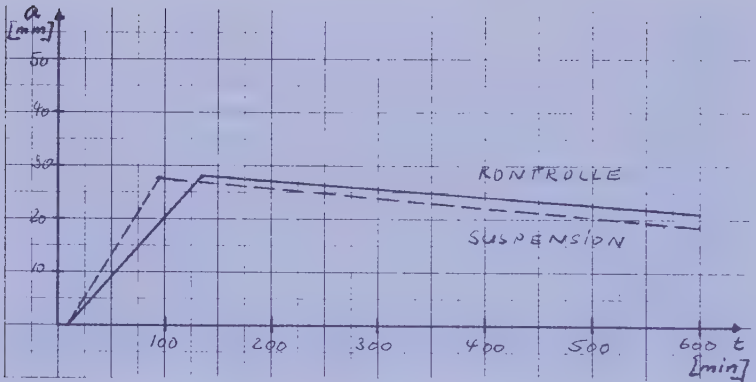


Tabelle 25 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8	3	7,8	0,5	-
ma (min)	134	20	94,2	1,5	+
ma (mm)	28	3	27,5	0,6	-
a _{10h} (mm)	21	3	18,3	0,5	+

Kultur : P 6421
 Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 32

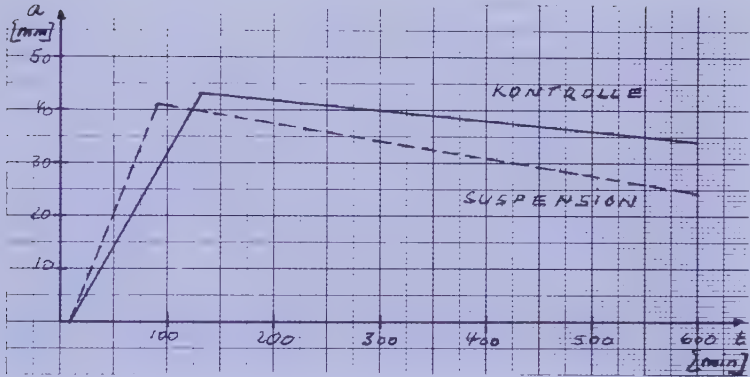


Tabelle 26

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8,4	0,6	8,35	0,09	-
ma (min)	131	7	89,8	1,2	+
ma (mm)	43	3	40,5	1,1	+
a _{10h} (mm)	34	2,0	24,3	1,4	+

Kultur : P 50605Zählung : $1,8 \cdot 10^{11} / \text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 33

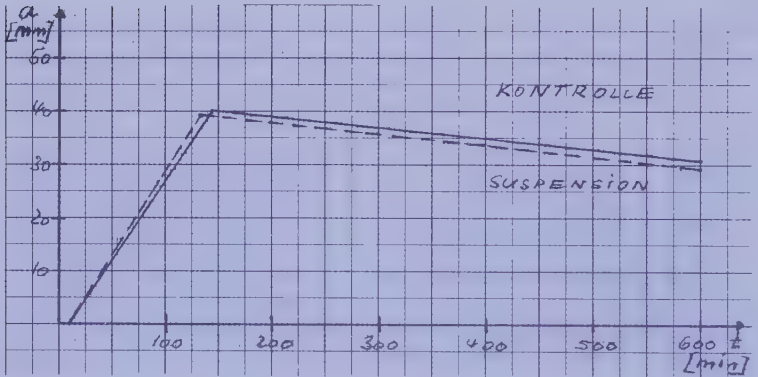


Tabelle 27

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8	0	7,3	0,13	+
ma (min)	143	15	141,2	2,1	-
ma (mm)	40	3,6	39,5	2,1	-
a _{10h} (mm)	31	2,4	29,3	1,9	-

Kultur : Q 6446Zählung : $1,9 \cdot 10^{11} / \text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 34

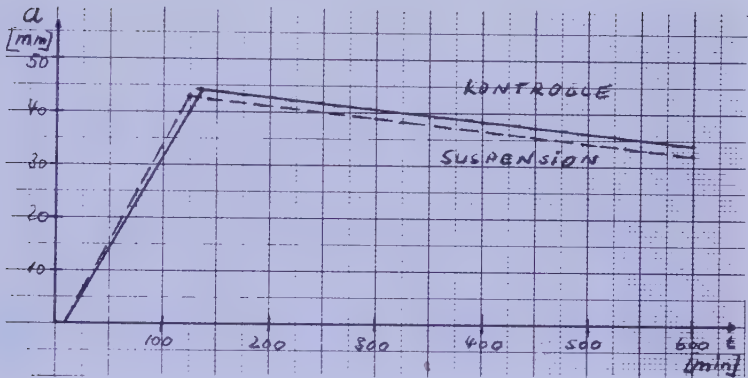


Tabelle 28

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	8,8	0,6	8,5	0,6	-
ma (min)	128	6	126,8	1,4	-
ma (mm)	44	3	43,6	1,8	-
a _{10h} (mm)	34	2,6	32,1	1,8	-

Kultur : $\frac{Q}{1,8 \cdot 10^{11} \text{ ml}}$
 Zählung :

Graphische Darstellung :

Abb. 35

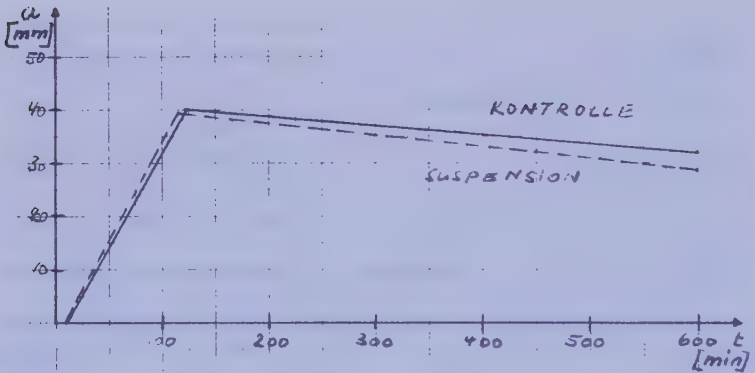


Tabelle 29

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	
r (min)	9	0,7	8,28	0,15	-
ma (min)	121	4	118,9	0,7	+
ma (mm)	40	3,0	38,9	0,4	-
a _{10h} (mm)	32	2,0	28,6	1,0	+

Kultur: Str. sanguis I 10217
 Zählung : $2,0 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 36

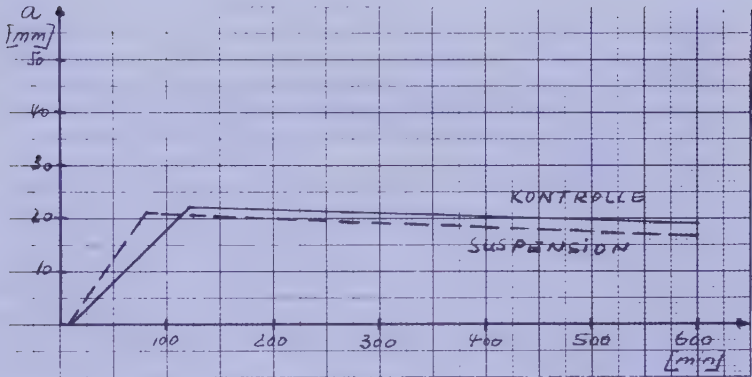


Tabelle 30

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8	3	6,6	0,5	+
ma (min)	124	13	82,3	1,1	+
ma (mm)	22	3	21,3	0,5	-
a _{10h} (mm)	19	3	16,8	0,5	+

Kultur : Str. sanguis II 52856
 Zählung : $1,6 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 37

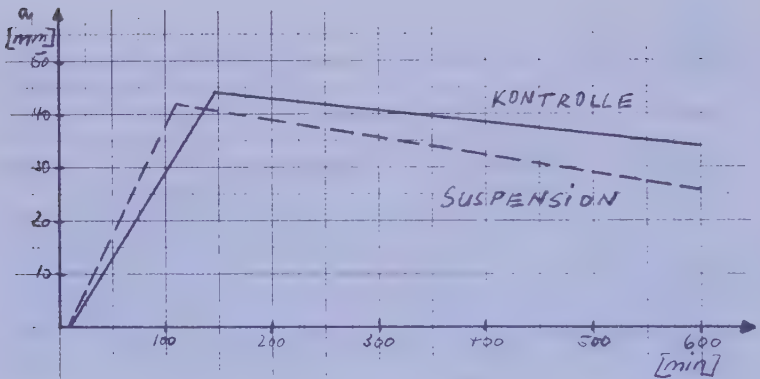


Tabelle 31 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	9,2	1,9	9,23	0,27	-
ma (min)	142	4	112,9	1,5	+
ma (mm)	44	6	41,8	1,0	+
a_{10h} (mm)	34	2,8	25,5	0,6	+

Kultur : Str. viridans II 47268

Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 38

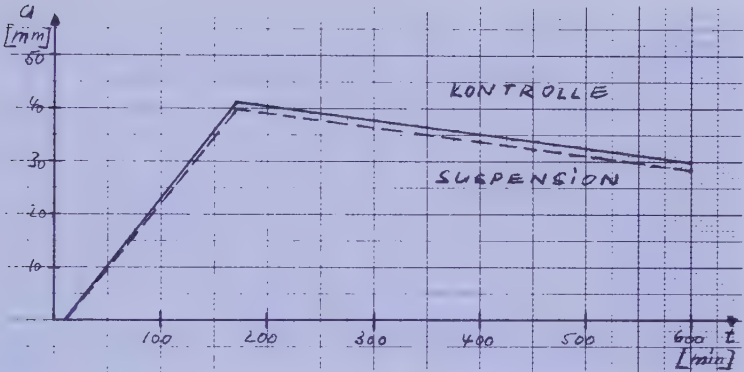


Tabelle 32

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	7,1	1,3	7,3	0,13	-
ma (min)	169	6	167	1,5	-
ma (mm)	41	3,0	40,3	1,0	-
a _{10h} (mm)	30	1,8	28,8	1,5	-

Kultur : Str. viridans IV 51228
 Zählung : $1,3 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 39

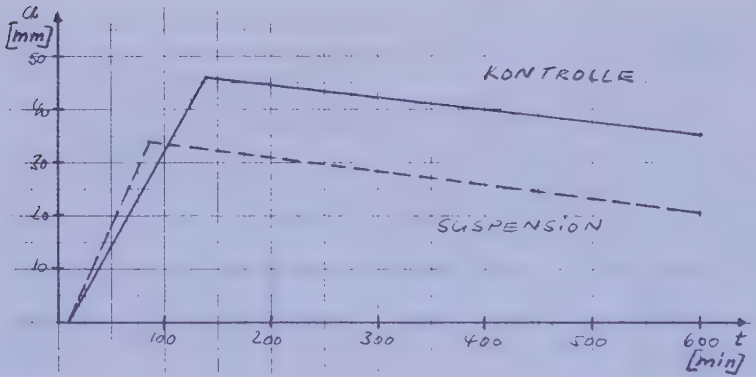


Tabelle 33

statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		Signifikanz
	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	$\bar{x}$	$\pm s \cdot t/\sqrt{n}$	
r (min)	7,3	0,6	7,9	0,4	+
m_a (min)	138	6	84,6	1,1	+
m_a (mm)	45,5	0	34	0,6	+
a_{10h} (mm)	35	3	20,4	1,0	+

Kultur : Str. miller 20205

Zählung : $1,8 \cdot 10^{11}/\text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 40

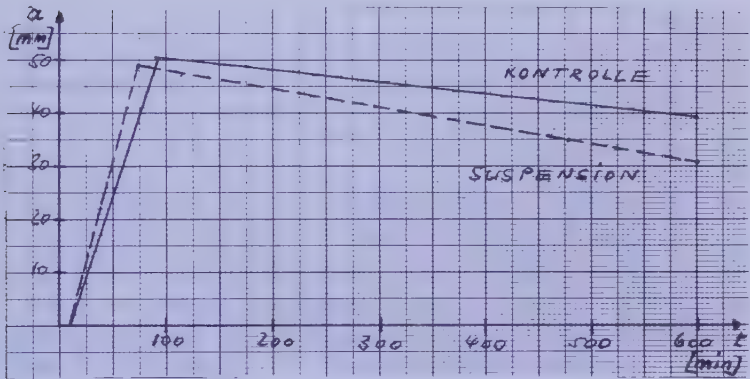


Tabelle 34 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8,1	0,6	8,15	0,09	-
ma (min)	93	4	74,8	1,4	+
ma (mm)	50	3	48,6	1,2	+
a _{10h} (mm)	39	3,6	30,8	1,0	+

Kultur : Str. mutans 43985
 Zählung : $1,6 \cdot 10^{11} / \text{ml}$

Graphische Darstellung :

Abb. 41

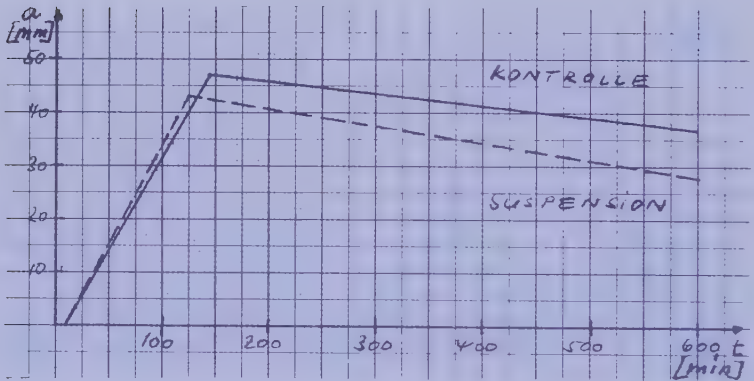


Tabelle 35 statistische Auswertung

	Kontrolle		Suspension		
	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	$\bar{X}$	$\pm s \cdot t / \sqrt{n}$	Signifikanz
r (min)	8,1	0,6	8,18	0,2	-
ma (min)	144	13	125,5	0,9	+
ma (mm)	47	3	42,8	1,5	+
a _{10h} (mm)	37	46	27,8	1,1	+

- Die einzigen Stämme, die in dem überprüften Zeitraum von 10 Stunden eine totale Fibrinolyse bewirkten, sind:

A 49 320, A 7 055

Sie produzieren also mit Sicherheit Streptokinase.

- Aus der sehr starken Gerinnseilerschlaffung nach 10 Stunden gegenüber ihrer Kontrolle kann dies noch bei folgenden Stämmen vermutet werden:

B 7 703, C 52 813, G 53 717

- Innerhalb einer serologischen Gruppe sind die Gegensätze im Verhalten gegenüber dem Gerinnsel so groß, daß mit Sicherheit angenommen werden kann, daß die vorhandenen Eigenschaften auf eine Stammspezifität und nicht auf eine "serologische Gruppenspezifität" zurückzuführen sind (siehe Tabelle 36).

- Von den 32 untersuchten Stämmen zeigten:

24 von 32 Stämmen signifikante Unterschiede in der Meßgröße a_{10h} (mm) gegenüber ihren Kontrollen.

22 von 32 Stämmen signifikante Unterschiede in der Meßgröße m_a (min) gegenüber ihren Kontrollen.

17 von 32 Stämmen signifikante Unterschiede in der Meßgröße m_a (mm) gegenüber ihren Kontrollen.

15 von 32 Stämmen signifikante Unterschiede in den Meßgrößen m_a (mm), m_a (min) und a_{10h} (mm) gegenüber ihren Kontrollen.

- Keine Signifikanz gegenüber den Kontrollen hatten nur 3 Stämme (D 25 705, Q 6 446 und *Streptococcus viridans* II).
- Signifikanz gegenüber den Kontrollen in allen 4 Meßgrößen besaßen nur 3 Stämme (A 7 055, D 20 662 und *Streptococcus viridans* IV).

Weitere Gesichtspunkte, unter denen einige Stämme hätten zusammengefaßt werden können, boten sich nicht.

Tabelle 36

Signifikanz der jeweiligen Stämme
gegenüber ihren Kontrollen :

(Signifikanz +
keine Signifikanz -)

	r (min)	ma (min)	ma (mm)	a _{10h} (mm) tot. Lyse
A 49 320	-	+	+	+
A 7 055	+	+	+	+
B 7 703	-	-	-	+
C 52 813	-	+	+	+
C 52 305	-	+	+	+
C 69	-	-	-	+
C 53 427	-	-	-	+
D 26 359	-	+	-	-
D 20 662	+	+	+	+
D 20 672	-	+	+	+
D 27 381	+	-	+	-
D 25 705	-	-	-	-
D 47 095	-	+	-	+
E 10 097	-	+	-	-
E 53 344	+	-	-	+
G 53 717	-	+	+	+

H 50 415	-	+	+	+
K 55 707	+	-	-	+
L 53 966	-	+	+	+
L 47 400	-	+	+	+
N 56 387	-	+	+	+
N 20 667	-	+	-	+
P 6 421	-	+	+	+
P 50 605	+	-	-	-
Q 6 446	-	-	-	-
Q 51 818	-	+	-	+
Str.sang. I 10 217	+	+	-	+
Str.sang.II 52 856	-	+	+	-
Str.virid II 47 268	-	-	-	-
Str.virid IV 51 228	+	+	+	+
Str.miller 20 205	-	+	+	+
Str.mutans 43 985	-	+	+	+

E. DISKUSSION

Es gilt als bekannte Tatsache, daß bestimmte Streptokokken durch ihr Stoffwechselprodukt Streptokinase in der Lage sind, den an Fibrinogen gebundenen Proaktivator-Plasminogen (PP) zu aktivieren und dadurch eine vorzeitige Fibrinolyse auszulösen. Diese Aktivität wurde bisher bei den Stämmen mit der serologischen Gruppenzugehörigkeit A, B, C und G nachgewiesen (18, 54, 60).

Für 2 Stämme der serologischen Gruppe A konnte dies bestätigt werden. So waren die Stämme A 49 320 und A 7 055 in der Lage das standardisierte Blutgerinnsel in weniger als 4 Stunden aufzulösen. Die untersuchten Stämme der serologischen Gruppen B 7 703, C 52 813 und G 53 717 wiesen nach 10 Stunden einen so großen Elastizitätsunterschied im Vergleich zu ihren Kontrollen auf, daß vermutet werden darf, daß auch sie in der Lage sind, das Gerinnsel total aufzulösen; allerdings ist der Zeitbedarf wesentlich größer, als in vorhergehenden Untersuchungen festgestellt wurde (54). Auch das Ergebnis, daß innerhalb der Gruppe C von 4 untersuchten Stämmen nur einer in der Lage ist, ein Blutgerinnsel aufzulösen, bestätigt die Vermutung von W. SCHULTE, daß hier eine Stammspezifität und nicht eine an die serologische Gruppe gebundene Eigenschaft vorliegt.

In diesem Sinne läßt sich auch das Verhalten der serologischen Gruppe D beurteilen. Hier kann zwar kein Stamm ein Blutgerinnsel auflösen, aber die Unterschiede in der Signifikanz der gemessenen Größen lassen ebenfalls ein stammspezifisches Verhalten erkennen. So verhält sich der Stamm D 20 662 in allen 4 Meßgrößen signifikant gegenüber der Kontrolle; der Stamm D 25 705 dagegen bei keinem Meßwert. Gleichsinniges Verhalten weisen die Stämme *Str.viridans* II 47 268 (keinerlei Signifikanz) und *Str.viridans* IV 51 228 (Signifikanz in allen 4 Meßgrößen) auf. Die Ursache für diese Stammspezifität ist noch nicht bekannt.

Die Unterschiede bezüglich des Zeitbedarfs für die totale Fibrinolyse der Stämme A 7 055, A 49 320, B 7 703, C 52 813 und G 53 717 dürften ebenfalls stammspezifisch bedingt sein. Möglicherweise muß auch an den Einfluß eines unterschiedlich hohen Antistreptokinasetiters des Konservenblutes verschiedener Patienten gedacht werden (62).

Als sicher gilt, daß Stämme unterschiedlicher Herkunft in ihrem fibrinolytischen Verhalten deutlich voneinander abweichen (57). So zeigen vom Tier isolierte Stämme nicht das gleiche Verhalten wie vom Menschen isolierte.

Bemerkenswert ist, daß 24 von 32 untersuchten Streptokokkenstämmen nach 10 Stunden einen signifikanten Unterschied in der Gerinnselfestigkeit gegenüber den jeweiligen Kontrollen zeigen. Neben dem nachgewiesenen Einfluß der Streptokinase auf die Gerinnselfestigkeit sollte auch an den möglichen Einfluß proteolytischer Fermente gedacht werden.

In der Mundhöhle des gesunden Menschen lassen sich folgende Streptokokken nachweisen (57):

Streptococcus humanus der serologischen Gruppe A
Streptococcus agalactiae der serologischen Gruppe B
Streptococcus humanus der serologischen Gruppe C
Streptococcus liquefaciens / *zymogenes* / *bovis* und *faecium* der serologischen Gruppe D
Streptococcus uberis der serologischen Gruppe E
Streptokokken der serologischen Gruppen G, H und K
Streptococcus sanguis I und II und *Streptococcus viridans* II und IV.

Im Speichel der Mundhöhle können abhängig von tageszeitlichen Schwankungen zwischen 20 und 400 Millionen Streptokokken pro Milliliter vorhanden sein. Schulte hat in seinen Untersuchungen eine Konzentration von 5 Millionen pro Milliliter verwendet und für Stämme der serologischen Gruppen A, B, C und G starke fibrinolytische Aktivität festgestellt (54).

In den eigenen Untersuchungen wurden Konzentrationen verwendet die im Mittel 100-fach höher waren, als sie in der Mundhöhle angetroffen werden. Dabei wurde für die Stämme der serologischen Gruppen A, B, C und G ebenfalls starke fibronolytische Aktivität festgestellt.

Die fibrinolytische Aktivität von Streptokokkenstämmen der übrigen serologischen Gruppen war trotz der hohen Konzentration nur sehr gering, so daß fraglich erscheint, ob es sich überhaupt um einen fibrinolytischen Effekt handelt. Denkbar wäre, daß die Polymerisation von Fibrinogen zu Fibrin durch die große Anzahl vorhandener Streptokokken im Gerinnsel gestört wird. Dabei könnte die Gerinnselfestigkeit nicht diejenigen Werte wie beim Ablauf der ungehinderten Polymerisation erreichen.

Die Versuchsanordnung simulierte die Verhältnisse eines mit Bakterien kontaminierten Blutgerinnsels in einem geschlossenen starrwandigen Hohlraum, wie es in vivo für eine nahtverschlossene Knochenwunde zutrifft.

Schulte hat in seinen Untersuchungen festgestellt, daß in qualitativer Hinsicht kein Unterschied besteht bei Verwendung von Konservenblut oder Nativblut (54). Es scheint daher zulässig die eigenen mit Konservenblut gewonnenen Ergebnisse auf die Situation in vivo zu übertragen. Neben den Streptokokken der serologischen Gruppen A, B, C und G wurde von Schulte auch für Staphylokokken, die aus der Mundhöhle isoliert wurden, fibrinolytische Aktivität nachgewiesen. Es ist nicht auszuschließen, daß auch andere Bakterienarten mit fibrinolytischer Aktivität in der Mundhöhle die Wundheilung beeinträchtigen. Entsprechende Hinweise konnten jedoch in der Literatur nicht gefunden werden. Auf eine mögliche Fehlerquelle bei den dargestellten Untersuchungen sei hier an einem Beispiel besonders hingewiesen: Wurde der Streptokokkenstamm D 25 705 mit frischem Konservenblut getestet, so konnte in den 4 Meßgrößen $r(\min)$, $ma(\min)$, $ma(\text{mm})$ und $a_{10h}(\text{mm})$ gegenüber der zugehörigen Kontrolle kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Mit 14 Tage altem Konservenblut und dem gleichen Streptokokkenstamm ergaben sich in allen 4 Meßgrößen signifikante Abweichungen gegenüber der Kontrolle mit frischem Konservenblut. Bei der statistischen Auswertung wurde deshalb darauf geachtet, daß nur Thrombelastogramme mit einander verglichen wurden, die mit gleich altem Konservenblut gewonnen wurden.

Zusammenfassung :

Insgesamt wurden 32 Streptokokkenstämme unterschiedlicher serologischer Gruppen mit Hilfe der Thrombelastographie auf ihre fibrinolytische Aktivität untersucht und die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

Eine totale Fibrinolyse konnte dabei nur für die Streptokokkenstämme 49 320 und 7055 der serologischen Gruppe A nachgewiesen werden.

Innerhalb einer serologischen Gruppe finden sich sowohl Stämme mit als auch solche ohne fibrinolytische Aktivität. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann angenommen werden, daß dies eine stammspezifische Eigenschaft ist.

Mit Ausnahme des Streptokokkenstammes 25 705 der serologischen Gruppe D, des Streptokokkenstammes 6 446 der serologischen Gruppe Q und des Streptokokkenstammes *Streptococcus viridans* II bewirkten alle untersuchten Streptokokkenstämme eine signifikante Veränderung des Gerinnselverhaltens.

G. Literaturverzeichnis

1. ASTRUP, T., J. STERNDOFF : A fibrinolytic system in human milk
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)
84, 605 (1953)

2. BAUMGARTEN, P. : Entzündung, Thrombose, Embolie und
Metastase im Lichte neuer Forschung
J.F. LEHMANN, München 1925

3. BAYLISS, L.E. : Principals of general physiology
5. Aufl., Longmanns-Verlag,
London 1959

4. BENEKE, G.: Der Thrombus als anatomisch patho-
logisches Substrat
in: 28: S. 217 - 239

5. BENEKE, G., D. HEY : Modelluntersuchungen zur ferment-
ativen Löslichkeit von Fibrin
im histologischen Schnitt
Histochem.Meth. 5, 366-77 (1965)

6. BOHLE, A., H.J. KRECKE : Über das Sanarelli-Schwartzman-
Phänomen
Klin.Wschr. 37, 803-14 (1959)

7. BOHLE, A., H. SITTE,
F. MILLER : Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen am Glomerulum des
Kaninchens beim generalisierten
Schwartzman-Phänomen
Verh.dtsch.path.Ges. 41, 326-32
(1958)

8. CRAIG, J.M., GITLIN, D. : The nature of the hyalin thrombi
in thrombotic thrombocytopen
Amer.J.Path. 33, 251-65 (1957)

9. DEUTSCH, E. : Therapeutische Fibrinolyse Acta
haemat., 36, 89-108 (1966)

10. DEUTSCH, E., P. ELSNER : Pyrogen as thrombolytic agents
Clinical and experimental studies
Amer.J. Cardiol., 6, 420 (1960)

11. DEUTSCH, E., M. FISCHER : Medikamentös induzierte Fibrinolyse
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66,
1012 (1960)

12. DEUTSCH, E., P. ELSNER, Medikamentös induzierte Fibrinolyse
M. FISCHER : Wien.Z.inn.Med. 41, 457 (1960)

13. DEUTSCH, E., P. ELSNER, The mechanism of fibrinolysis
J. MARSCHNER : induced by bacterial pyrogens
Thrombos.Diathes.haemorrh.
(Stuttg.) 4, 482 (1960)

14. ELIAS, G. : Eine exakte Methode zur Bestimmung
der Blutgerinnung
Z.ges.exp.Med. 77, 693 (1931)

15. FEARNLEY, G.R. : Fibrinolysis
Edward Arnold, Londen 1965

16. FESTEN, H. : Eine objektive Methode zur Bestim-
mung der Blutgerinnungszeit und
Gerinnungsdauer
Münch,med.Wschr. 1370-1372 (1937)

17. FONYO, A. : Handbuch der normalen und patha-
logischen Physiologie
Band IV., 1, S. 368

18. GARNER, R.L. and W.S. TILLET : Biochemical studies on the fibrinolytic activity of haemolytic streptococci.
I. Isolation and characterisation of fibrinolysin
J.exp.Med. 60, 225 (1934)
II. Nature of the reaction
J.exp.Med. 60, 225 (1934)

19. GITLIN, D., J.M. CRAIG : Variation in the staining characteristic of human fibrin
Amer.J.Path. 33, 267-83 (1957)

20. GROSS, R. : Blutgerinnung und Fibrinolyse
in: Behringwerk-Mitteilungen
44, 1-16
Marburg/Lahn, Verlagsbuchhandlung
N.G.Elwert 1964

21. GUTH, H. : Einfluß verschiedener Temperaturen
auf den Verlauf der Plasmagerinnung
im Thrombelastogramm
Inaugural Diss. 1952

22. HALBERSTADT, E., L. HELLER : Der bakterielle Schock beim septischen Abort
Münch.med.Wschr. 38, 2122-2127 (1968)

23. HARTERT, H. : Die Thrombelastographie
Methode zur physikalischen Analyse
des Blutgerinnungsvorgangs
Z.ges.exp.Med. 117, 189-203 (1951)

31. JÜRGENS, J., Klinische Methoden der Blutge-
 F. K. BELLER : rinnungsanalyse
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
 (1959)

32. KATZ, J.R., Kristallinität des Fibrins
 A. DE ROOY : Naturwissenschaften 21,
 559 (1933)

33. KAULA, von K.N., The effect of heparin on
 S.T. MC DONALD, fibrinolysis
 G.H. TAYLOR : J.Lab.clin.Med. 48, 952 (1956)

34. KOLLER, F. : Zur Physiologie der Fibrinolyse
 in: 28, S. 1-7

35. LASCH, H.G. : Pathologie des Endotoxinschocks
 Med.Welt 18, 1780-1785 (1967)

36. LASCH, H.G., Grundlagen und Indikation fibrino-
 W. KRAUSE : lytischer Therapie
 Ärztl.Fortbildung 16, 343-349 (1968)

37. MANASSE, P. : Über hyaline Thromben bei akuten
 Infektionskrankheiten
 Virchows.Arch.path.Anat. 130,
 217-233 (1892)

38. MAVOR, G.E., Streptokinase in iliofemoral
 B. BENETT, venous thrombosis.
 J.M.D. GALLOWAY, Brit.J.plast.Surg. 56,
 A.M. KARMODY : 564-570 (1969)

39. MC CAY, D.G., Immunochemical demonstration
 D. GITLIN, of fibrin in the generalized
 J.M. CRAIG : Schwartzman-Reaction
 Arch.Path. 67, 270-273 (1959)

40. NAEGELI, TH.,
P. MATIS,
H. RUNGE,
H.W. SACHS : Die Thrombembolischen Erkrankungen
2. Aufl., Stuttgart F.K.Schattauer
(1960)
41. PAPPAS, G.D.,
M.H. ROSS,
L. THOMAS : Studies in the generalized Schwartz-
man-reaction:
VIII. The appearance by electron
microscopy of intravascular
capillaris during the reaction
J.exp.Med. 107, 333-340 (1958)
42. PFEIFER, G.W. : Experimentelle Untersuchungen zur
Frage eines diaplazentären Effektes
von Streptokinase
Klin.Wschr. 43, 775-777 (1965)
43. ROODMANN, N.F.,
J.C. PAINTER,
N.B. MC DEVITT : Platelet desintegration during
clotting
J.Cel.Biol. 16, 225-241 (1963)
44. SAILER, S.,
E. WEHRSCHOTZ,
P. TILZ : Die Thrombolytische Behandlung
peripherer Gefäßverschlüsse mit
Streptokinase
Wien.med.Wschr. 4, 73-78 (1968)
45. SANDRITTER, W. : Pathologische Anatomie des
Schocks
Dtsch.med.J. 18, 408-411 (1967)
46. SANDRITTER, W.,
H.D. BERGERHOF : Morphologische Studien zur
Fibrinolyse an experimentellen
Gerinnungsthromben
Frankfurt.Z.Path. 65, 330-341 (1954)

54. SCHULTE, W.,
U. ULLMANN : Die Zerstörung des Blutgerinnsels
durch Streptokokken und Staphylo-
kokken
Dtsch.zahnärztl.Z. 27, 170-180 (1972)
55. SCHULZE-BERGMANN, G. : Streptokinasetherapie in der
Chirurgie
in: 28, S. 289-300 (1969)
56. SCHWICK, H.G.,
H. HEIMBURGER : Biochemie der Fibrinolyse
in: 28, 9-25
57. SEELEMANN, M. : Biologie der Streptokokken
2. Aufl. 1954, Hans-Carl, Nürnberg
58. STAMPFL, B. : Die Endotheliasierung von Gefäß-
wandauflagerungen
Verh.dtsch.Ges.Path. 46, 272-278
(1962)
59. TILLET, W.S. : The fibrinolytic activity of
haemolytic streptococci in relation
of the source of strains and to
cultural reaction
J.appl.Bact. 29, 11 (1935)
60. TILLET, W.S.,
R.L. GARNER : The fibrinolytic activity of
haemolytic streptococci
J.exp.Med. 58, 485 (1933)
61. TODD, A.S. : Localisation of fibrinolytic
activity in tissues
Brit.med.Bull. 20, 210 (1964)

62. VASQUEZ, J.J.,
F.J. DIXON : Immunhistochemical analysis
of lesion associated with
fibrinoid changes
Arch.Path. 66, 504-517 (1958)
63. WINKELMANN, G. : Medikamentöse Thrombolyse bei
akuten peripheren Arterienver-
schlüssen
Med.Klinik 64, 1687-1691 (1969)
64. WÜHLISCH, E.,
W. KRAPP : Deploration und Intensitäts-
änderung des Tyndall-Lichtes bei
der Gerinnung des Fibrinogens
Pflüger's Arch.ges.Physiol. 238,
41 (1936)
65. ZOLLINGER, H.U.,
L. HENSLE : Die alte massive Lungenembolie
Schweiz.med.Wschr. 88, 1227
(1958)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. U. Ullmann für das mir überlassene Thema und für die großzügige Unterstützung bei der Bearbeitung desselben zu danken.

Herrn Prof. Dr. R.-E. Bader, Direktor des Hygiene Instituts der Universität Tübingen und Herrn Prof. Dr. W. Schulte, Direktor des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen danke ich für die großzügige Bereitstellung des Arbeitsplatzes und Herrn Prof. Dr. A. Tolle, Direktor des Instituts für Hygiene der Bundesanstalt für MilCHForschung in Kiel für die Überlassung der untersuchten StreptokokkenstämmE.

Lebenslauf

Ich, Thomas, Norbert, Karl Muschal
bin am 15. September 1949 als 2. Sohn des
Gemeindeamtmanns Richard Muschal und seiner
Frau Irene Muschal geb. Streicher in Urach
geboren.

Vom Frühjahr 1954 bis 1958 besuchte ich die
Volksschule in Reutlingen und wechselte dann
in das dortige Friedrich-List-Gymnasium über.
1968 legte ich die Reifeprüfung ab.

Von 1968 - 1972 war ich Offizier auf Zeit
bei der Bundeswehr. 1972 im Herbst begann
ich mein Zahnmedizinstudium, legte die natur-
wissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
am 26.9.1973, die zahnärztliche Vorprüfung
am 14.4.1975 und das zahnmedizinische Staats-
examen am 15.12.1977 ab.

